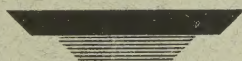


Les Tumeurs de la Granulosa (Folliculome) de l'Ovaire chez l'Enfant et le Nourrisson

Sur un cas de tumeur de la Granulosa de l'Ovaire
chez un Nourrisson



THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 13 JUILLET 1940

PAR

Antoine RICARDONI

Né le 21 Février 1902 à Haiphong (Tonkin)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. CORNIL

Président

FIOLLE

VAYSSIÈRE

Assesseurs

MOIROUD

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1940

**Les Tumeurs
de la Granulosa (Folliculome) de l'Ovaire
chez l'Enfant et le Nourrisson**

**Sur un cas de tumeur de la Granulosa de l'Ovaire
chez un Nourrisson**



FACULTÉ MIXTE

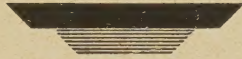
DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

Les Tumeurs de la Granulosa (Folliculome) de l'Ovaire chez l'Enfant et le Nourrisson

Sur un cas de tumeur de la Granulosa de l'Ovaire
chez un Nourrisson



THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 13 JUILLET 1940

PAR

Antoine RICARDONI

Né le 21 Février 1902 à Haiphong (Tonkin)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. CORNIL

Président

FIOLLE

VAYSSIÈRE

MOIROUD

Assesseurs

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1940

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} GEORGE

Professeurs

Anatomie	CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale.	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH.
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	CÔTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de cours

Clinique dermatologique VIGNE



Agrégés en exercice

MM. PIERI
JAYLE
MOIROUD
CARCASSONNE
BERTHIER
POINSO
DUBOULOZ
SAUTET
BALANSARD
BRAHIC

MM. SALMON
FIGARELLA
ARNOUX
DELPHAUT
PAILLAS
IMBERT
AUDIER
CHOSSON
DOR
RECORDIER

Agrégé libre :

QUINTARET

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaire

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Médecine du travail</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	QUINTARET
<i>Obstétrique</i>	CHOSSON
<i>Pharmacodynamie aux Pharmaciens</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLOT

A MES PARENTS

In memoriam.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Doyen L. CORNIL

*Professeur d'Anatomie Pathologique
et de Médecine Expérimentale
Directeur du Centre anti-cancéreux*

En témoignage de notre très profonde
reconnaissance,

A NOTRE JURY DE THESE

Hommage très respectueux.

Introduction

DELIMITATION DU CADRE NOSOLOGIQUE DES TUMEURS DE LA GRANULOSA (FOLLICULOMES) DE L'OVAIRE CHEZ L'ENFANT

Le problème de la classification rationnelle des tumeurs de l'ovaire, est excessivement complexe. Les discussions sont encore passionnées, les divergences nombreuses. Tout récemment encore, W. Schiller (1940), dont l'autorité en matière de tumeurs de la granulosa est incontestable, a exprimé, dans une nouvelle tentative de classification, les nombreuses et inextricables difficultés que rencontre l'histo-pathologiste qui s'adonne à cette tâche.

Plus encore, les difficultés de distinguer les tumeurs issues de la granulosa ovarienne, de celles qui prennent leur origine dans la thèque considérée par d'aucuns comme un véritable élément endocrinien bien caractéristique, ne sont pas de nature à faciliter l'œuvre de synthèse si désirable pour la clinique. H.F. Traut et A.A. Marchetti, ont dernièrement (1940), montré combien il est erroné de parler de tumeurs « pures » de la granulosa ou de tumeurs « pures » de la thèque. Leurs investigations histo-pathologiques montrent en effet, que la pureté histologique et histopathogénétique est l'exception. Elles sont par ailleurs troublantes, lorsqu'elles apportent — sur un faible matériel il est vrai — la démonstration que là où il s'agit de tumeurs thécales « pures » ou assez pures, leur comportement clinique ne rappelle point les manifestations endocriniennes des folliculomes proprement dits.

L'imperfection de nos connaissances embryologiques de l'ovaire, le matériel histo-pathologique relativement peu abondant sur les tumeurs de la granulosa chez l'enfant tout particulièrement, explique pourquoi le moment de la synthèse créatrice est encore éloigné.

Cependant, du *point de vue médical*, et en ne tenant compte que des réalités cliniques avant tout, il est toutefois possible de distinguer d'une part les tumeurs ovariennes qui ne donnent pas une symptomatologie endocrinienne, de celles, relativement moins fréquentes, qui engendrent du fait de leur potentiel hormonogénique, des perturbations somatiques et fonctionnelles.

La première catégorie de faits est trop connue pour la souligner. Elle n'a d'ailleurs aucun rapport avec le sujet que nous traitons.

Quant à la seconde, la plus importante, si l'on tient compte justement des syndromes cliniques qui se manifestent soit par une exagération pathologique des stigmates morphologiques et fonctionnels, soit par leur perversion (féminisation ou virilisation), soit enfin par une précocité de leur installation à un âge, où de semblables modifications n'existent pas normalement, on peut, semble-t-il, distinguer les trois groupes suivants de tumeurs ovariennes, pouvant déterminer un syndrome endocrinien d'hypergénéralisme, qui selon leurs caractères, se manifesteront d'un façon très personnelle.

Avec la plupart des cliniciens et endocrinologistes, nous croyons donc pouvoir parler des :

a) *Dysgerminomes ovariens* — identiques au séminomes — se développant au dépens de l'épithélium germinatif indifférencié et se traduisant en clinique par un syndrome d'hermaphrodisme.

b) *Arrhénoblastomes* (arrhéno veut dire mâle), terme créé par R. Meyer, pour désigner ces tumeurs ovariennes qui uniquement chez la femme adulte, déterminent un important syndrome de virilisation. En fait, ces tumeurs produisent les trois faisceaux de symptômes : symptômes de déféminisation : aménorrhée, stérilité, atrophie des gl. mammaires ; symptômes de masculinisation : hirsutisme, hyperpigmentation, voix grave, hypertrophie clitoridienne, angulation des traits somatiques, et enfin, des symptômes généraux : adipose, altérations psychiques dans le sens mâle, cachexie.

c) *Folliculomes* ou tumeurs de la granulose (granulosa cell tumor), dont l'origine folliculaire paraît sinon certaine, du moins très probable, mais qui du point de vue clinique, se

manifeste chez la fillette par un syndrome de précocité somatique et psychique, accompagné de pertes sanguines vaginales, et qui chez la femme adulte ou ménopausée produit un véritable retour ou une accentuation manifeste des stigmates morphologiques et fonctionnels de la sphère sexuelle, sans s'accompagner de manifestations de virilisation.

Ces tumeurs sont, en effet, essentiellement féminisantes, leur expression biologique étant l'hyperfolliculinisme.

Ce sont ces tumeurs, *chez l'enfant* ou *chez le nourrisson* (cette occurrence est exceptionnelle, nous apportons le deuxième cas qui — à notre avis — existe dans la littérature), dont nous avons essayé de donner la description anatomo-clinique la plus compréhensive quoique nécessairement la plus brève, du fait des circonstances actuelles, qui font l'objet de notre présent travail.

Nous nous permettons, avant de terminer, de noter que nous avons employé, indifféremment, tantôt le terme de « folliculome » plus usité dans la littérature française, tantôt celui de « tumeur de la granulosa », très en vogue dans la littérature anglaise et américaine, expression qui paraît avoir le suffrage de la majorité.



Historique

Sans prendre en considération les deux publications successives de Acconci (1890) et d'Emmanuel (1893), il paraît que la première description histologique d'une tumeur de la granulosa revient à von Kahliden (1895), qui, sous le titre : « adénome du follicule de de Graaf », a relaté la coexistence d'images de cylindrome et de formations folliculoïdes. Après lui Schroeder (1901), décrit un « folliculome », qu'il croyait provenir de l'épithélium folliculaire. Blau (1907) décrit un cas de tumeur de la granulosa et trois ans plus tard, Lecène (1910) le premier cas français, porte le titre de « folliculome lipidique ». Mais le terme de tumeur de la granuleuse, « granulosaelltumor » est pour la première fois employé par von Verdt, qui toutefois, rassemble sous ce vocable, en dehors des tumeurs de la granulosa, quelques spécimens de tumeurs de Brenner (oophoromes folliculaires) et de séminomes ovariens.

En 1915, R. Meyer publie son travail fondamental, dans lequel il souligne nettement la coexistence, dans ces tumeurs, de zones folliculoïdes et de plages cylindromateuses et parfois même, sarcomateuses (d'où la dénomination de : « carcinoma folliculoïde et cylindromateux », proposée par cet auteur). Selon cet auteur, ces tumeurs provenaient des restes épithéliaux folliculaires, l'aspect morphologique de la tumeur résultante étant en rapport étroit avec le degré de différenciation de ces mêmes restes.

Dans trois travaux ultérieurs (1916, 1918 et 1925) ce même auteur précisa les caractères histologiques des tumeurs de la granulosa, en soulignant la coexistence de métrorragies et d'hyperplasies de l'endomètre.

En 1922, R. Schröder, à l'occasion d'un nouvel exemple de tumeur de la granulosa, souligne également l'existence de l'hyperplasie de l'endomètre, ayant entraîné des pertes sanguines et attire l'attention sur les perturbations endocriniennes causées par ces tumeurs.

Se basant sur l'expérience de son maître R. Meyer et sur l'étude comparative de 33 cas de tumeurs de la granulosa, Habbe précise non seulement les aspects histologiques de ces néoformations, mais aussi la fréquence de l'hyperplasie glandulo-cystique endométriale ainsi que les perturbations fonctionnelles engendrées du fait de leur haut pouvoir œstrogénique. Ce sont précisément ces dernières propriétés qui les distinguent des oophoromes folliculaires de Brenner, qui ne s'accompagnent jamais de perturbations endocriniennes.

La mise en évidence (Schuschania, 1934) au cours des tumeurs de la granulosa, d'une hyperfolliculinémie avec hyperfolliculinurie, souligne leur caractère endocrinien, leur individualité clinique et surtout leur différence d'avec les tumeurs ovariennes non-fonctionnelles.

Parmi les travaux dignes de rappeler, citons ceux de Fauvet, Kleine, Neumann, Klasten, Schiller, von Szathmary, Novak, Robinson et la thèse inaugurale de J. Varangot (1937), qui publiée dans une époque, où les progrès d'histologie et de pathologie expérimentale endocriniennes permettaient de mieux apprécier la signification fonctionnelle de ces tumeurs, doit être considérée, en France tout au moins, comme la mise au point originale, la mieux faite.

C'est en interprétant très soigneusement les nombreuses contributions qui ont succédé à la connaissance de l'hormonologie gonadique, que Varangot a si bien souligné l'autonomie morpho-fonctionnelle des tumeurs de la granulosa, qu'il définit comme étant celles « dont le prototype cellulaire représente des éléments analogues aux cellules de la granulosa et qui déterminent des modifications somatiques consécutives à une hyperproduction d'hormones sexuelles féminines ».

Dépuis le travail fondamental de W. Schiller (1934) et de celui de J. Varangot (1937), le nombre des observations anatomo-cliniques de folliculomes (tumeurs de la granulosa ou granulosa cell tumor, des Américains), continue à augmenter, au point qu'il nous est impossible de citer tous les auteurs.

En opposition avec la relative fréquence de ces tumeurs, qui frappent de préférence des jeunes femmes adultes, dont l'âge oscille entre 25 et 45 ans, les observations de folliculome infantile sont très rares.

Si, avec la majorité des auteurs, nous y faisons rentrer les cas n'ayant pas dépassé l'âge de 13 ans, c'est-à-dire avant l'installation des règles, le nombre actuel de tumeurs de la granulosa, histologiquement vérifiés chez l'enfant, ne semble pas dépasser le chiffre de 21 (Blau, Habbé, Pahl, Meyer, Plate, Novak, Blanc et Goldstein, Klasten, R. Cadiz et Saavedra, M. Sein, E. Mannheimer, M. Gorög, E. Holland et Mc Hugh, R.E. Gross, J. Parks, Cl. de Andrade et de Carvalho, et enfin l'observation de L. Cornil, M. Schachter et De Sablet, qui fait l'objet de notre étude).

Précisons dès maintenant, que sur cet ensemble d'observations, seulement deux fois l'enfant n'avait pas dépassé l'âge de 2 ans. C'est en dehors *du nôtre*, celui de R.E. Gross, concernant une fillette de 13 mois. Ainsi, notre observation anatomo-clinique, ensemble avec celle de Gross, nous semble représenter du point de vue strictement pédiatrique, les deux tumeurs de la granulosa ovarienne, qui soient actuellement connues chez le *nourrisson*.

C'est en raison même de cette extrême rareté du folliculome infantile, que notre maître, Monsieur le Doyen Cornil, nous a fait l'honneur de nous demander de préciser les données anatomo-cliniques et biologiques, concernant ces tumeurs, dont les perturbations endocrinologiques, se traduisant par la précocité morphologique et sexuelle, soulignent leur individualité biologique.



Observations cliniques

Avant de décrire la symptomatologie clinique et biologique des folliculomes ovariens chez l'enfant, nous pensons utile d'exposer, ensemble avec l'observation originale, due à notre Maître, Monsieur le Doyen Cornil, en collaboration avec M. Schachter et M. de Sablet, celle de R. E. Gross, qui, comme la nôtre, concerne également un nourrisson. Ainsi, le nombre total de ces tumeurs actuellement connues chez le nourrisson, est porté à deux.

Observation :

Antécédents personnels :

Renée Bo..., âgée actuellement de 22 mois, est née le 21 juillet 1938. Elle est venue à terme, à la suite d'une grossesse normale, mais ayant nécessité pendant l'accouchement, l'application du forceps. L'enfant ne paraît pas avoir souffert. Elle a crié immédiatement.

Le poids de naissance est ignorée, mais sa mère précise, que l'enfant était « belle » et grande, ne présentant rien d'anormal.

L'allaitement au sein maternel dura 15 mois environ, sans aucun incident pathologique.

La première dent est sortie, tardivement, à l'âge de 18 mois. Les premiers pas furent faits à 16 mois, et les premières paroles intelligibles, vers 18 mois.

Vaccinée contre la variole à l'âge de 3 mois, la petite malade n'a jamais eu de maladie infectieuse ou éruptive.

Antécédents héréditaires :

Mère âgée de 39 (37 à la naissance de la malade). N'a pas eu de maladies sauf une rougeole étant petite. Très émotive avec une tendance à la dépression psychique, elle raconte que cet état s'est accentué — sans nécessiter des soins — durant la grossesse. En ce qui concerne son passé gynécologique et obstétrical, pas de fausses couches, pas d'autres grossesses en dehors de celle de son premier et unique enfant.

Mari âgé de 48 ans ; bien portant. Serait sujet à de légères bronchites. Léger abus de tabac.

Historique de la maladie actuelle :

Selon les déclarations de la mère, c'est vers l'âge de 17 mois, qu'elle découvrit par hasard, que la culotte de sa fillette présentait des taches de sang. En faisant la « toilette » de la région, elle constata qu'il s'agissait bien d'une perte sanguine venant des voies génitales et non du rectum. Constatant la répétition, pendant trois jours de la même perte de sang, la mère consulta un praticien, qui prescrivit une médication anodine.

Environ un mois après, les mêmes pertes se reproduisirent, pendant 2 à 3 jours, leur quantité paraissant — tout comme la première fois — réduite. La mère de l'enfant précise que lors des changements répétés, des pansements, ceux-ci étaient toujours souillés de sang. En même temps et pour la première fois, elle constata également des écoulements blancs.

Un mois plus tard, répétition, pour la troisième fois, des mêmes pertes sanguines, que la mère de la malade étiquette elle-même de « règles ». Elle nous précise que cette fois-ci, l'enfant qui a toujours été « normale », avait un ventre durci mais non douloureux.

Consultant de nouveau son médecin, la fillette est soumise à des séances de rayons U. V. (trois par semaine). Après la 7^e séance, l'abdomen paraissait nettement augmenté de volume, sa consistance restant toujours dure, l'ombilic étant déplissé.

En présence de cet état, la mère de l'enfant consulte le Dr. de Sablet, qui examine la malade le 25 avril 40, alors qu'elle avait l'âge de 20 mois environ. L'existence des pertes sanguines cycliques, d'une augmentation de volume de l'abdomen et d'une poussée pileuse de la région pubienne, associées à un état d'amaigrissement décident l'intervention opératoire.

Deux jours plus tard (le 27 avril), le Dr. Latil, intervient et procède à l'ablation d'une masse tumorale de l'ovaire droit, du volume d'un melon. Cette masse est pédiculée, recouverte d'un péritoine qui semble intact, sans aucune adhérence. L'ovaire gauche paraît de volume et de conformation normales. L'utérus frappe par son volume semblable à celui d'une fillette de 11 à 12 ans.

L'intervention a été bien supportée par la petite malade, qui a ensuite été adressée au Centre Anticancéreux, pour un traitement radiothérapique, qui a commencé le 27 mai 40.

Examen clinique : fait le 10 juin 1940.

Il s'agit d'une fillette de constitution légèrement adipeuse, ayant une taille de 87 cm. (normal : 83) pour un poids de 14 kg. 500 (normal : 10,450).

La mensuration donne les renseignements suivants : circonférence crânienne 48 cm. Diamètre occipito-frontal : 31 cm. Circonférence thoracique au niveau des seins : 48 cm., au niveau de l'ombilic : 46 cm. Circonférence pelvienne : 51 cm. Circonférence médio-brachiale : 15 cm. médio-fémorale : 25 cm. et médio-tibiale : 19 cm.

Squelette : Crâne : les bosses pariétales sont légèrement augmentées de volume. Pas d'autres anomalies appréciables. Dentition : existence des incisives inférieures et supérieures et des prémolaires. Pas de signe de Chvostek. Le squelette du tronc et des membres est normal ; pas de stigmates de rachitisme.

Le tissu cellulo-adipeux est bien développé au niveau des joues, du thorax, de l'abdomen, de la ceinture pelvienne et des racines des membres inférieurs. Les reliefs musculaires sont nettement visibles. Pas de troubles du tonus musculaire.

La pigmentation cutanée est normale (blanc-rosée) tant sur le corps que sur les régions ano-génitales.

Pilosité primaire : le cuir chevelu normal, les cils sont longs et les surcils abondants, se réunissent sur la ligne médiane.

Pilosité secondaire : on note l'existence d'une pilosité couvrant toute la région pubienne avec prédominance vulvaire, s'étendant jusqu'à la région péri-anale. Quelques poils sont facilement constatés au niveau des aisselles, des régions mamelonnaires, sur la lèvre supérieure (aux extrémités surtout) et sur la région péri-ombilicale et hypogastrique.

Enfin, le long du dos, et surtout dans toute la région paravertébrale, allant jusqu'au niveau du sacrum, on constate une immense plage hypertrychotique. Elle ne s'accentue pas au niveau du sacrum. Absence de toute malformation pouvant faire soupçonner un spina bifida occulte. Par ailleurs, la palpation est négative.

Organes génitaux : La région pubienne est bien développée quant à son pannicule adipeux. Les grandes et petites lèvres, paraissant bien développées. Le clitoris est de grandeur normale. Aucun signe d'inflammation locale. Par contre, on constate quelques sécrétions blanches.

Les glandes mammaires sont légèrement augmentées de volume. La palpation profonde permet de percevoir, surtout à droite,

un petit nodule glandulaire, du volume d'un noyau de cerise. Les mamelons sont à peine ébauchés et présentent quelques poils autour.

La glande thyroïde n'est pas palpable.

Système nerveux : La réflectivité ostéo-tendineuse semble normale. Pas de Babinski. Pas d'hypertonie musculaire, ni d'hyperlaxité ligamentaire ou articulaire. Pas de troubles trophiques. La motilité oculaire intrinsèque et extrinsèque, ne paraît pas troublée. Les pupilles sont égales et régulières, paraissant bien réagir à la lumière. Enurésie nocturne régulière. Rarement encoprèse. La station et la marche sont normales et en rapport avec l'âge de l'enfant.

Au point de vue psychique, la mère prétend que son enfant est très intelligente, qu'elle aime regarder dans la glace. Nous-mêmes, nous avons constaté quelques petits gestes de « coquetterie » en rapport un bracelet qu'elle porte sur son poignet droit et qu'elle montre avec grâce en souriant. En même temps, elle est très instable, l'examen étant assez difficile.

Examen des viscères : Cœur, poumon et rate : rien d'anormal. Le foie ne dépasse pas le rebord costal. L'abdomen est actuellement relativement souple. On constate une cicatrice para-ombilicale droite. L'appareil digestif paraît normal. L'appétit de l'enfant est excellent. Les selles ne sont régulières que grâce à des suppositoires glycerinés.

Examens complémentaires : Sang ; Radiographie du squelette du poignet.

La réaction Friedman-Brouha pratiquée après l'intervention opératoire (4 juin 1940) a donné un résultat négatif.

Examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

Les différentes préparations examinées, montrent plusieurs aspects :

1) Des plages homogènes de petites cellules polyédriques par pression réciproque.

2) Des îlots constitués par ces mêmes cellules encerclées de travées collagènes.

3) La disposition radiaire, en rosette, de ces petites cellules, autour de petites cavités kystiques, réalisant ainsi un aspect micro-folliculaire.

Les mitoses sont abondantes. On note la présence de nombreuses formations giganto-cellulaires, à noyaux bourgeonnants.

En certains points, on reconnaît la présence de petits îlots mucoïdes entourés de cellules granuleuses, rappelant les corpuscules de Call-Exner.

En résumé : il s'agit d'une tumeur maligne de l'ovaire de type folliculaire, dite tumeur de la granulosa.

Observation de R. E. GROSS (Am. J. Dis. Children, Mars 1940, p. 579).

Née normalement et à terme, cette fillette fut complètement normale jusqu'à l'âge de 5 mois, quand ses parents notèrent une augmentation notable de son ventre. Simultanément, les glandes mammaires augmentèrent de volume, les organes génitaux externes (vulve et clitoris) paraissant nettement plus développés que normalement. Peu après, la fillette eut un « écoulement » sanguin vaginal.

Examinée à l'âge de 13 mois, elle pèse 10 k. 435. Bien développée, elle présente des poils pubiens, axillaires et péri-mamelonnaires insolites à cet âge.

L'abdomen est proéminent, l'ombilic déplié. A droite, on palpe une masse de la grandeur d'une grosse orange. Le toucher rectal permet de constater l'existence d'un utérus dont le volume est nettement le double de la normale pour cet âge.

Sang : 3.700.000 globules rouges. Calcémie normale. Cholestérolémie : 160 mgr. %. Radiographie sellaire : normale. Un dosage urinaire de la folliculine, met en évidence une élimination quotidienne de 17.500 u. i. d'hormone estrogène.

Le diagnostic de tumeur ovarienne étant indubitable, on intervient et l'on extirpe une tumeur dont les dimensions sont de 11,5 sur 15 et 12 cm. Sa surface est légèrement bosselée et à la coupe 1/3 apparaît solide et 2/3 d'aspect cystique. A noter que le dosage hormonal du liquide kystique, donne 3.000 u. i. d'hormone estrogène par l'examen histo-pathologique de la tumeur, montre qu'il s'agit d'un épithélioma très richement cellulaire avec peu de stroma conjonctif. Dans certains endroits, les masses cellulaires donnent l'impression d'une activité très grande, ailleurs l'aspect rappelle le tissu ovarien normal. Les cellules sont rondes, ovalaires ou fusiformes, avec un noyau riche en chromatine. Le nombre des mitoses oscille entre 5 et 10 par champ microscopique. La vascularisation est relativement pauvre.

Suites opératoires : 15 jours après l'intervention, la fillette perd encore une dernière petite masse de sang par voie vagi-

nale. Dans les urines, 48 heures après l'opération, l'élimination folliculinique ne dépasse pas 50 u. i. Les signes de précocité sexuelle regressent nettement, de sorte que quelques mois plus tard, la morphologie est celle d'une enfant normale. Suivie cliniquement pendant trois ans, cette fillette ne présente aucun symptôme de récurrence ou de métastase. Par ailleurs, l'élimination folliculinique urinaire, un an après l'opération, oscille aux environs de 30 u. i., chiffre nettement normal ou même en dessous.



Etiologie

a) FREQUENCE.

Confondues avec d'autres tumeurs de l'ovaire, les folliculomes ou tumeurs de la granulosa de l'ovaire, paraissaient, jusqu'aux travaux de Robert Meyer, être plutôt rares. Dans sa monographie parue en 1937, J. Varangot cite 266 observations nettement établies du double point de vue clinique et histologique. Depuis cette date, il est facile de trouver dans les colonnes du *Quarterly Index medicus*, un important nombre de travaux consacrés à ce problème.

Rapportées à l'ensemble des tumeurs frappant l'ovaire, les folliculomes représentent un pourcentage assez faible, qui, selon les auteurs, oscille entre : 0,7 % (Shaw), 0,8 % (Von Szathmary), 1,5 % (Varangot) et 4 % (Klaften). Des chiffres plus importants sont fournis par Lynch (5,4 %) et par H. O. Neumann (33 %).

Il résulte par conséquent, que — chez l'adulte tout au moins, — ces tumeurs ne sont pas exceptionnellement rares.

b) AGE.

Schiller, notant que sur 16 cas, 10 étaient en ménopause, avait admis qu'il s'agit de tumeurs survenant après l'époque d'activité générale. Bientôt, un matériel clinique important de folliculome a permis de rectifier cette opinion trop rigide. J. Varangot, apporte en effet, dans son travail, la preuve statistique, qui montre que sur 243 tumeurs vérifiées, 146 fois, donc dans 60 % des cas, les femmes n'étaient pas ménopausées.

Il s'agit, en effet, de femmes dont l'âge moyen oscille entre 40 et 50 ans.

En ce qui concerne les enfants, Varangot estime que seulement 5 % des tumeurs de la granulosa se voient au cours de l'enfance, jusqu'à la puberté. Tenant compte des observa-

tions infantiles actuellement publiées, l'âge des enfants ayant été traités ou opérés pour un folliculome, est résumé dans le tableau ci-après, qui nous a paru plus précis que toute discussion.

TABLEAU DES TUMEURS DE LA GRANULOSA CHEZ L'ENFANT

<i>Auteur</i>	<i>Age</i>	<i>Syndrome cliniq.</i>	<i>Evolution ultérieure</i>
Blau (1926)	5 ans	d ^{le} abd. héorrh.	Bien portante après 2 ans
Habbe (1931)	5 »	puberté précoce	Bien portante après 10 ans
Pahl (1931)	9 »	» »	Guérison post-opératoire
Meyer (1931)	11 »	» »	Bien portante après 10 ans
Novak (1933)	4 »	» »	Bien portante après 2 ans
Novak (1933)	5 »	» »	Non indiquée
Novak (1933)	6 »	» »	Bien portante après 1 an
Klaften (1934)	4 »	» »	Non indiquée
Bland et Goldstein	7 »	» »	Bien portante après 1 an
Best (1935)	6 »	» »	Non indiquée
Bjorkheim (1936)	6 »	» »	» »
M. Sein (1939)	♀ (avant la pub.)	» »	» »
Mannerheim (1938)	4 ans	» »	» »
Gorog (1938)	5 »	» »	» »
Holland et Hugh (1938)	2 1/2	» »	» »
J. Parkes (1938)	5 »	» »	Régression du syndrome
	2 mois		
Andrade et Carvalho (1938)	34 mois	» »	» » »
Cadiz et Saavedra (1938)	6 ans	» »	Non indiquée
Delascio et Delliveneri (1939)	5 »	» »	» »
R.E. Gros (1940)	13 mois	» »	Bien portante après 3 ans
Cornil et Schachter	17 mois	» »	Bien portante après 3 mois

Localisation :

Dans la majorité des cas, les tumeurs de la granulosa, sont unilatérales. La seule exception publiée par Babès (1928), concernait une fillette de 13 ans, avec une double tumeur, ne semble pas devoir être rangée parmi ces tumeurs. Il ne s'agissait pas d'un syndrome de puberté précoce.



Etude clinique

Nous passerons en revue successivement, les signes fonctionnels dûs à la compression tumorale ; signes qui n'ont rien de spécifique, ensuite les signes endocriniens en rapport avec un état d'hyperfolliculinémie.

I. Signes d'origine mécanique.

La présence de la masse tumorale peut déterminer des douleurs lombaires plus ou moins accentuées. Chez l'enfant, ces douleurs ne semblent pas avoir attiré tout particulièrement l'attention des parents ou des médecins. Plus tard, du fait de l'augmentation de son volume, la tumeur peut se tordre ou se rompre, déterminant ainsi un véritable syndrome abdominal ou péritonéal (Bagger, Lécène, Fauvet, Klasten).

Parfois, la tumeur détermine, comme dans le cas de MM. Hamant, L. Cornil et M. Mosinger (1929) des crises abdominales violentes, leur malade étant opérée pour une crise très douloureuse dans la fosse iliaque droite.

En ce qui concerne tout particulièrement les folliculomes ovariens des enfants, tout comme dans notre observation, les troubles d'origine mécanique, semblent être excessivement rares et de trop faible importance pour attirer l'attention.

II. Signes endocriniens d'hyperfolliculinémie.

Avant de décrire le tableau clinique et biologique des folliculomes ovariens des enfants, nous croyons utile de tracer, très brièvement même, le tableau clinique, de ces mêmes tumeurs tel qu'il se présente chez la femme adulte, au cours de la vie génitale et chez la femme en ménopause. L'originalité du syndrome infantile déterminé par ces tumeurs nous apparaîtra ainsi, de la façon la plus éclatante.

a) Le folliculome de la femme adulte :

Dans ces cas, qui sont les plus nombreux et qui concernent des femmes ayant une vie génitale antérieurement normale et même des gestations sans aucun incident particulier, la présence et l'activité hormonale habituelle de l'ovaire con-

gènère donnent au tableau clinique un cachet assez peu typique.

En effet, elles se plaignent de troubles du cycle menstruel, en rapport avec une hyperplasie plus ou moins intense de la muqueuse utérine (la « métropathie hémorragique » de Schroeder), auxquels s'ajoutent — sinon toujours — une augmentation de volume des seins qui déterminent des sensations de tiraillement ou de pesanteur souvent assez péniblement ressenties (Kleine, Klasten, Plate).

Cependant, le fait essentiel, est le trouble du cycle menstruel, se traduisant cliniquement par des hémorragies, des métrorragies ou de l'aménorrhée (130 malades sur 134 (97 %) présentaient des perturbations des règles : J. Varangot).

b) Le folliculome chez la femme en ménopause :

Chez ces femmes, dont l'activité génitale a cessé depuis plus ou moins longtemps, le folliculome détermine une véritable « seconde jeunesse », qui est d'autant plus étonnante que le début de la ménopause est toujours éloigné.

Comme pour les femmes en pleine activité génitale, les troubles de la sphère sexuelle sont au premier plan.

En effet, en rapport avec l'hyperplasie endométriale, ces femmes présentent des métrorragies, sans rythme fixe (dans 95 % des cas selon Varangot), toujours capricieuses, profuses et de ce fait inquiétantes.

Parfois, l'allure cyclique de ces pertes sanguines réalise cliniquement des véritables menstruations, cela d'autant plus qu'elles s'accompagnent fréquemment de l'ensemble des petits troubles subjectifs (végétatifs) qui constituent le « molime cataménial » classique.

De même que pour la première catégorie de femmes, l'ablation de la tumeur ovarienne, suffit non seulement pour faire disparaître les troubles mentionnés, mais ici, on assiste à la réinstallation de la symptomatologie ménopausique bien connue.

c) LE FOLLICULOME OVARIEN DE L'ENFANT.

Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, le nombre des cas actuellement connus et vérifiés histologiquement, ne semble pas dépasser de beaucoup la vingtaine.

Il s'agit, dans la majorité de ces cas, d'enfants dont l'âge oscille entre 3 et 11 ans, nés à terme ou rarement avant terme

(J. Parks, R. E. Gross), mais à la suite d'une gestation et d'un accouchement normaux. Du point de vue somatique, ces fillettes ne présentent alors rien d'anormal, justifiant un examen spécial.

L'allaitement, la dentition, la marche et les premières paroles, découlent le plus souvent, sans aucun incident. Notons que dans notre observation, il y a un retard notable en ce qui concerne la dentition (à 18 mois).

C'est par conséquent, en pleine santé apparente, que s'installent des troubles qui inquiètent les parents et les poussent à consulter.

L'étude anamnestique de la plupart des observations publiées, montre de façon évidente que la symptomatologie initiale révélatrice du syndrome de précocité sexuelle varie, et qu'elle peut être ramenée aux trois modalités suivantes :

Tantôt c'est l'hypertrophie insolite des seins, tantôt c'est l'augmentation notable de l'abdomen, tantôt enfin, c'est l'apparition subite ou presque, de pertes sanguines vaginales, qui, en raison de l'âge extrêmement tendre de la malade, fait suspecter l'existence d'un syndrome tumoral de nature endocrinienne. Dans notre cas, c'est l'écoulement sanguin vaginal, durant 2 ou 3 jours, se répétant après un mois d'intervalle qui n'a pas manqué d'inquiéter une mère, qui par ailleurs, ne semble pas faire assez d'attention à la santé de son enfant.

Mais quelle que soit la symptomatologie initiale, l'examen clinique, qu'il importe de faire avec le maximum de soin et de résolution, montre que dans la règle, ces fillettes ont un développement statural et pondéral normaux ou légèrement au dessus du barème habituel de la normale, sans que l'on puisse parler d'une véritable hypersomie.

Le pannicule adipeux et les masses musculaires sont assez bien développées, parfois même, comme dans l'observation si fréquemment citées de Bland et Goldstein, de façon excessive.

Les glandes mammaires augmentent nettement de volume, les aréoles étant plus ou moins pigmentées et fournies de quelques poils, ressemblant à ce qui se voit chez la jeune fille pubère. La palpation permet de constater l'existence d'un élément glandulaire souvent bien développé. Cependant, l'expression manuelle, ne met pas en évidence une sécrétion quelconque.

Soulignons dès maintenant, que ces caractères morphologiques des seins, sont relatés par tous les auteurs ayant étudié les tumeurs de la granuleuse chez l'enfant, sauf dans l'observation de R. E. Gross et la nôtre, les deux concernant des enfants de moins de deux ans, lors du diagnostic clinique.

La glande mammaire étant le réactif le plus sensible de l'hyperfolliculinisme, ainsi qu'en témoignent certaines constatations faites au cours de traitements hormonaux de la vulvite blénorragique des fillettes, les modifications morphologiques sus-mentionnées des seins, s'expliquent aisément.

Simultanément, les organes génitaux externes subissent une poussée de croissance portant sur les grandes et petites lèvres, dont l'étoffe cellulo-graisseuse s'accroît. Dans notre cas, tout en s'agissant d'un nourrisson, cet élément morphologique, était des plus nets.

L'utérus double ou triple de volume (dans notre cas, l'examen *de visu*, a permis au chirurgien de le comparer à celui d'une fillette de 10 ans), cependant que le clitoris, contrairement à ce que l'on observe au cours de certaines tumeurs virilisantes du cortex surrénal, conserve sa morphologie et grandeur normales.

La maturité structurale et fonctionnelle du tractus génital se traduit cliniquement par l'apparition de pertes sanguines vaginales, qui par leur répétition cyclique plus ou moins rigoureuse, par leur durée et leur quantité, constituent des véritables menstruations, comparables en tout point aux règles des femmes adultes.

Toujours ou presque toujours indolores, ces pertes sanguines peuvent constituer comme dans notre observation, le premier symptôme révélateur d'une tumeur ovarienne. Parfois, la constatation inopinée, après une semblable « menstruation » d'un caillot sanguin vaginal, traduit la persistance de l'effet hyperfolliculinisant de la tumeur ovarienne.

Nous verrons, par ailleurs, qu'à ces perturbations fonctionnelles, correspond, comme chez les femmes adultes porteuses des mêmes tumeurs, une hyperplasie notable glandulocystique de l'endomètre.

La pigmentation des zones génito-sexuelles, de règle normale, peut parfois s'accroître, sans se confondre avec celle qui, si fréquemment notée au cours des tumeurs virilisantes du cortex surrénal.

La poussée plus ou moins lente, mais nette d'une pilosité axillaire et pubienne à densité et implantation typique pour la femme, l'accentuation des contours corporels (épaules, hanches, bassin, cuisses), le changement de la tonalité vocale, le psychisme souvent « avancé », comportant comme dans beaucoup de cas infantiles de fumeurs de la *granulosa*, une attraction évidente pour le sexe opposé, contribuent à compléter ce tableau clinique de prématuration sexuelle.

En ce qui concerne tout particulièrement ce dernier point, soulignons encore que la précocité psycho-sexuelle mentionnée par tous les auteurs est bien différente, par sa tonalité affective spécifiquement féminine, de celle qui accompagne les tumeurs cortico-surrénales ou les tératomes de la glande pinéale, responsable, selon certains auteurs, d'un certain nombre de syndromes de macrogénitosomie précoce.

Dans le cas relaté par Pahl, la mère insistait sur la transformation complète des habitudes de sa fillette, âgée de 9 ans. En effet, elle ne s'intéressait plus du tout aux jeux des enfants de son âge ; les poupées n'exerçaient aucun attrait sur elle, par contre, ses préoccupations vestimentaires et sa coquetterie étaient tout à fait celles d'une femme adulte. Elle obtenait à l'école des succès scolaires faciles et faisait souvent des réflexions qui n'étaient point celles d'une fillette de 9 ans.

Dans notre observation, nous relevons également, d'après les déclarations de la mère, des modifications notables du psychisme de l'enfant. Il ne s'agit pas encore d'une accentuation de la « féminité » à proprement parler, mais il est curieux de noter combien ce nourrisson exhibe avec fierté et avec un sourire conscient, son collier et son bracelet et montre ses organes génitaux. A l'âge de 22 mois, les fillettes normales sont certainement moins conscientes de l'effet des « parures féminines ».

Cet ensemble de perturbations somatiques et psychologiques, traduisant cliniquement un syndrome de prématurité sexuelle dans le sens d'une féminisation précoce (Les auteurs parlent de « femmes en miniature ») doit actuellement imposer, sinon faire suspecter le diagnostic de tumeur ovarienne, et notamment d'un folliculome.

Pour rendre indubitable ce diagnostic, l'investigation médicale adjuvante, peut mettre en évidence deux séries de

constatations d'une grande importance pragmatique et théorique.

La première, d'ordre radiologique, permet de constater, dans beaucoup de cas, une accélération du processus d'ossification (présence prématurée de noyaux d'ossification du métacarpe et métatarse) et parfois même, une soudure précoce des cartilages diaphyso-épiphysaires (Novak, Bland et Goldstein).

La seconde, beaucoup plus intéressante, d'ordre hormonal, consiste en une exagération manifeste, caractéristique et selon la plupart des auteurs, pathognomonique des folliculomes, tant chez la femme adulte que chez la fillette, de l'élimination urinaire de folliculine.

S'il est vrai que les données actuelles sur l'élimination urinaire d'hormone oestrogène, sont encore rares au cours des folliculomes, et si d'autre part, on admet la difficulté d'interpréter leur signification précise, cela à cause de la variabilité des méthodes employées, il est toutefois utile de dire que l'excès d'élimination folliculinique est souvent des plus caractéristiques.

En ce qui concerne tout particulièrement le matériel infantile, nous rappelons de nouveau, que dans l'observation de R. E. Gross, concernant une fillette de 13 mois, l'élimination folliculinique pré-opératoire était de l'ordre de 17.500 unités internationales, un taux qui diminua aux environs de 50 u. i. dans les jours consécutifs à l'intervention. Par ailleurs, le dosage de la folliculine de la masse tumorale, a permis d'y déceler 3000 unités par litre, soulignant ainsi de façon irrécusable, l'origine tumorale de l'excès hormonal.

L'observation si fréquemment citée de Bland et Goldstein, tout en n'étant pas aussi démonstrative du point de vue hormonal, nous apporte un autre élément endocrinien intéressant, à savoir la réaction de Zondek qui, avant l'opération, était négative, devint positive lors d'une récidence pour se négativer à la suite de la nouvelle intervention.

Dans notre cas, la recherche de l'élimination hormonale n'a pas été effectuée avant l'intervention. Une réaction Friedman-Brouha pratiquée après l'intervention, a donné un résultat négatif.

La description que nous venons d'esquisser des tumeurs de la granulosa chez la fillette, montre combien il est possible, en leur présence, même si le tableau clinique n'est pas au compert, de soupçonner le diagnostic correct.

Cliniquement, il s'agit d'un syndrome de puberté précoce (ou extrêmement précoce). Mais pour en reconnaître la cause exacte, il importe d'éliminer les autres causes capables de déterminer chez la fillette une puberté précoce somatique et sexuelle.

Le diagnostic différentiel se fera donc avec les tableaux cliniques suivants :

a) *la puberté précoce primitive, ou constitutionnelle* (Kussmaul, Bauer, Tandler) où en dépit de toute investigation, il est impossible de mettre en évidence une néoplasie ou une atteinte organique précise d'une glande endocrine quelconque. Ce n'est qu'en suivant pendant un certain temps ces véritables « petites femmes » ou « femmes en miniature », que le diagnostic finit par s'imposer.

b) *la puberté précoce d'origine pinéale* (la macrogénitosomie), réalisée par des tératomes de cette glande ou par l'atteinte des formations nerveuses justa-épiphysaires (tubercules mamillaires surtout) est excessivement rare chez la fillette. Par ailleurs, elle s'accompagne le plus souvent d'un syndrome d'hypertension intra-cranienne, qu'il est impossible de ne pas relever.

c) *la puberté précoce* (ou plutôt la virilisation paradoxale) *par tumeur du cortex surrénal*, est relativement facile à diagnostiquer. Il s'agit en effet, d'un syndrome s'accompagnant de pseudo-hermaphrodisme, du fait de l'hypertrophie du clitoris, d'un hirsutisme d'allure masculine, d'un changement de la tonalité de la voix, et enfin d'une modification dans le sens mâle des contours somatiques. En ce qui concerne les troubles fonctionnels génitaux, il s'agit plutôt de ménorragies que de menstruations.

d) *la puberté précoce par tumeurs ovariennes* autres que le folliculome ovarien, malgré de nombreuses références trouvées dans la littérature, semblent devoir être accueillies actuellement sous la plus grande réserve. J. Varangot considère, qu'étant donnée leur relative ancienneté et les critères peu

rigoureux de leur classification, permet de les rejeter comme non valables, pour un diagnostic différentiel rigoureux. De sorte qu'avec cet auteur, qui exprime ainsi l'avis de la plupart des cliniciens et anatomo-pathologistes américains contemporains, il faut admettre que le syndrome de puberté précoce lié à une tumeur ovarienne, doit — avant tout — faire penser (et rechercher) à une tumeur de la granulosa.

Substratum histo-pathologique des tumeurs de la Granulosa

(Folliculomes de l'ovaire chez l'enfant)

Nous divisons ce chapitre en deux sections.

La première, dictée par des considérations didactiques, constitue un rappel très succinct des données essentielles concernant la texture de la granulosa. Nous croyons, en effet, utile de rafraîchir ces données, avant de passer à l'étude proprement dite des tumeurs qui frappent, en la modifiant profondément, cette même formation.

La deuxième partie, histo-pathologique proprement dite, comporte, comme il est de règle, une analyse rapide des caractères macroscopiques des tumeurs, avant de décrire, dans leurs détails, les multiples aspects microscopiques.

Ire PARTIE

Rappel anatomo-histologique de la structure de la granulosa

Pour mieux comprendre la physio- et histo-pathologie des tumeurs de la granulosa, un rappel succinct des données élémentaires et fondamentales concernant cette formation, nous paraît indispensable.

On sait que dans l'ovaire embryonnaire, l'ovocyte est entouré d'un épithélium plat, endothélioïde, réalisant ainsi le follicule primaire. Ce dernier n'arrive à son développement complet qu'après l'installation de la puberté ; avant cette époque, la plupart dégénèrent, subissant l'atrésie.

Dans l'ovisac en voie de croissance, plusieurs couches cellulaires entourent l'ovocyte, c'est la granulosa, qui à son tour, est entourée par anneaux concentriques, d'un stroma conjonctif, formant la thèque (externe et interne). Bientôt, apparaissent des lacunes dans l'intérieur de la masse granuleuse, leur confluence

donnant la cavité folliculaire. A ce stade, le follicule ovarien est formé : a) d'un ovocyte situé excentriquement, b) de la granulosa, qui entoure aussi bien l'ovocyte (« corona radiata ») que la cavité folliculaire, c) d'une membrane (Slavianski) entourant la granulosa et d) de la thèque folliculaire, formée de deux couches distinctes (externe et interne):

En ce qui concerne les éléments cellulaires de la granulosa, ils sont petits, arrondis, à noyaux foncés, très chromophiles. La couche cellulaire adjacente à la membrane de Slavianski, est cylindrique. Totalement avasculaire, pauvre en éléments graisseux, la granulosa n'a pas encore le caractère d'une glande endocrine.

En opposition avec cela, la thèque interne, richement vascularisée, a des éléments épithélioïdes, chargés de cholestérol (Horenberger), alors que la thèque externe est formée exclusivement de fibres conjonctives.

Après la rupture du follicule (cela se situe, après l'installation de la puberté, entre le 12^e et 15^e jour après la fin des règles), la formation du corps jaune, est en réalité la transformation endocrinienne de la granulosa.

Des pointes conjonctivo-vasculaires venues de la thèque interne, simultanément avec la prolifération et la surcharge lipidique des cellules de la granulosa, constituent la charpente du corps jaune, véritable glande endocrine néoformée, dont la vie et la persistance, dépendent de la fécondation. En son absence, la glande lutéinique régresse, du fait d'une invasion de tissu connectif. Le processus aboutit enfin à un tissu cicatriciel, le corpus albicans.

Du point de vue histo-physiologique, tous les auteurs sont d'accord à attribuer aux cellules du corps jaune, la production de la progestine. Pour la folliculine, les incertitudes règnent encore. Si les premières recherches de Allen étaient favorables à sa production par la granulosa, l'étude plus poussée de l'histo-physiologie de la thèque interne semble plaider en faveur de son rôle essentiel, mais non unique (Moricard).

Parallèlement aux processus cycliques folliculaires, la muqueuse utérine subit elle aussi des transformations périodiques : pendant la croissance folliculaire et sous le stimulus folliculinique, la prolifération glandulaire est intense, le stroma œdémateux ; dès que le corps jaune entre en action, l'influence de la progestine détermine les phénomènes sécrétoires et l'hyperplasie conjonctive périglandulaire.

II^e PARTIE

A) ANATOMIE MACROSCOPIQUE :

Avec J. Varangot, on peut distinguer quatre grandes variétés, couramment rencontrées :

a) Les tumeurs sont tantôt très petites, réduites à un nodule surplombant l'ovaire ou y étant inclus. Elles ne sont de ce fait que difficilement découvertes, et cela, seulement lors de l'intervention opératoire (R. Meyer, Glockner, Gospe, Habbe, Lecène, Schiller, Opitz, Novak).

Remarquons que cette catégorie de tumeurs est plutôt exceptionnelle et qu'en tous cas, elle n'a pas été signalée dans le matériel infantile de folliculomes ovariens.

b) En opposition avec ce groupe, la plupart des cas concerne des tumeurs dont le volume varie largement, entre celui d'une petite pomme à celle d'une tête fœtale.

En ce qui concerne les tumeurs infantiles, dans le cas de R.E. Gross, les dimensions respectives furent de 11,5 x 15 et 12 cm., et dans le nôtre, le chirurgien, sans nous donner des précisions, s'est contenté de consigner la comparaison plastique : de tumeur de la grandeur d'un melon.

L'aspect externe appelle fréquemment celui d'un kyste banal à la coupe duquel il est courant de constater l'alternance plus ou moins régulière, de formations kystiques et de masses solides de couleur jaune-brune.

Le liquide contenu dans les cavités kystiques est translucide, souvent hémorragique, rarement filant. Parfois, comme dans l'observation de Gross, le dosage hormonal permet de constater sa richesse exceptionnelle en hormone œstrogène (3.000 u.i. par litre).

c) Parfois, la tumeur, sans contracter des adhérences péritonéales notables, remplit toute la cavité pelvienne (dans l'observation de Te Linde, elle pesait 10 kg.).

d) Enfin, rarement — cet aspect n'a pas été signalé chez l'enfant — la tumeur se présente avec l'allure d'un néoplasme malin, la capsule étant envahie et souvent avec elle, le processus frappe et détruit les organes voisins. Cette éventualité, Varangot l'apprécie à environ 10 % de toutes les tumeurs de la granulosa de l'ovaire.

B) ANATOMIE MICROSCOPIQUE :

Étudiées très complètement par R. Meyer (1915 et 1918) et par les auteurs qui lui ont succédé, les tumeurs de la granulosa de l'ovaire frappent par leur polymorphisme extrême peut-on dire. Pour cet auteur, c'est à deux grandes variétés, le carcinome folliculoïde et le carcinome cylindromateux que semblent se réduire les aspects microscopiques fondamentaux de ces tumeurs.

Cependant, cette classification trop schématique se heurte à la richesse et à la complexité structurale qu'offrent en réalité ces tumeurs. Aussi est-ce en tenant compte des nombreuses contributions histo-pathologiques des dernières années, que Varangot, adoptant le point de vue des auteurs américains, estime utile de distinguer les quatre aspects fondamentaux suivants :

a) *La forme folliculoïde* : la plus fréquente et la plus typique de toutes, se caractérise par l'existence de cavités de volume variable. Les petites cavités (tumeurs microfolliculaires) sont faites d'une ou deux assises de cellules cubiques ou cylindro-cubiques, qui délimitent une cavité renfermant une substance homogène ou granuleuse et qu'entoure une gaine conjonctive d'importance variable d'un cas à l'autre.

Les tumeurs à grandes cavités (macrofolliculaires) sont faites d'une deux assises de cellules cubiques ou cylindro-cubiques, qui délimitent une cavité renfermant une substance homogène et qu'entoure une gaine conjonctive d'importance variable d'un cas à l'autre.

Les tumeurs à grandes cavités (macrofolliculaires) sont en tout comparables aux précédentes, ressemblant à un ovisac normal auquel manque l'ovule.

L'épithélium est identique, sa couche périphérique présentant un aspect cylindrique, que l'on retrouve au niveau du follicule normal. Mais comme élément morphologique surajouté, il n'est pas rare de constater dans la paroi même du kyste, des petits corpuscules, les corpuscules de Call-Exner. Dans la cavité remplie d'un liquide albumineux coagulé, identique au liquor folliculi, il est de règle de trouver d'abondantes cellules desquamées.

L'accord entre les auteurs paraît ferme, quand ils admettent que les grands follicules proviennent des petits : la

couche épithéliale prolifère en même temps que la cavité s'agrandit, entraînant l'augmentation volumétrique du follicule.

b) *La forme massive et insulaire* : Il s'agit de vastes plages épithéliales régulières, entourées par des faibles traînées conjonctives. Les cellules polyédriques, du fait de la compression réciproque, sont de règle, réparties sans ordre, leurs noyaux sont ovalaires. Parfois, cependant, on surprend une tendance à se disposer en rosettes. Dans certains endroits, on constate l'existence de corpuscules de Call-Exner, adultes ou ébauchés, plus ou moins confluent.

A côté de cet aspect, on trouve parfois des amas cellulaires pleins, isolés les uns des autres par des grosses bandes de tissu conjonctif. Ces véritables zones insulaires prennent naissance dans la paroi des macrofollicules, puis s'en isolent totalement.

c) *La forme cylindromateuse et trabéculaire* : Cet aspect est réalisé par l'ordination des boyaux cellulaires en colonnes droites ou sinueuses séparées par des travées conjonctives pauvres en éléments cellulaires. C'est l'image du « carcinoma cylindromatosum de Meyer » (A. Hamant, L. Cornil et M. Mosinger).

La forme cylindromateuse n'est pas toujours pure. Par endroits, les éléments se disposent en fins trabécules, les rangées cellulaires étant rectilignes ou sinueuses. Il faut noter que ces zones apparaissent comme continuant presque directement les zones cylindromateuses.

La charpente conjonctive est, dans cette forme histologique, relativement peu abondante.

d) *La forme sarcomatoïde* : Pendant parfois toute allure épithéliale, certains folliculomes ovariennes prennent, grâce à la forme plus ou moins fusiforme de ses éléments ainsi un aspect sarcomateux. Le trichrome ou la méthode plus qu'à l'envahissement des capillaires du type embryonnaire, simple de van Gieson, permet d'y déceler des fibrilles collagènes en abondance variable.

Il est impossible de préciser s'il s'agit d'un tissu véritablement sarcomateux ou d'une égénériscence sarcomateuse du stroma ou d'un épithélioma atypique pseudo-sarcomateux. D'ailleurs, dans l'ovaire, plus que partout ailleurs, les différences entre le conjonctif et l'épithélial, ne paraissent pas de façon très nette.

En opposition avec le polymorphisme architectonique de ces tumeurs, il est important de rappeler que les éléments cellulaires des folliculomes offrent toujours l'aspect de la cellule du follicule normal en voie de maturation. Les noyaux morphologiquement normaux, conservent leur affinité tinctoriale. Selon la majorité des auteurs, les mitoses sont plutôt rares.

L'étude histo-physiologique a permis de constater que si les dépôts de glycogène et de mucus sont rares à leur niveau, les graisses que certains ont considéré (à tort, paraît-il) comme des esters de cholestérol, sont nettement en grande quantité.

Parfois même — cette éventualité est cependant rare — on rencontre dans le parenchyme tumoral des amas cellulaires polyédriques, volumineux, à cytoplasme très acido-phile et vacuolaire, rappelant en tout, la structure d'une formation lutéinique (Habbe, Klasten, Novak, Schiller).

Le stroma conjonctif est très variable d'un cas à l'autre. Tantôt il se réduit à des fines trainées pauvres en cellules, qui augmentent de volume et fragmentent progressivement les amas épithéliaux, tantôt au contraire, par son abondance, le conjonctif tend à dissocier, à isoler ou même à étouffer les éléments épithéliaux. C'est ainsi que la fragmentation progressive des amas épithéliaux par le conjonctif aboutit à la formation d'aspects cylindromateux et trabéculaires, ci-dessus mentionnés.

La vascularisation est abondante surtout dans les zones cylindromateuses et trabéculaires où il n'est pas rare de constater une dégénérescence hyaline de leurs parois. Les zones centrales moins bien irriguées peuvent succomber à un processus lent de nécrobiose.

En opposition avec ces constatations, les amas épithéliaux pleins, non pénétrés par le stroma conjonctif, sont totalement avasculaires, d'où leur analogie très poussée avec le follicule en voie de maturation, qui lui aussi est avasculaire. Ce n'est que lorsque la granulosa se lutéinise, qu'on assiste à un envahissement vasculaire accompagné d'un réticulum que l'imprégnation argentique met en évidence.

Il serait profondément erroné de croire que la distinction entre les quatre variétés morphologiques ci-dessus résumées, est toujours rigoureusement conservée.

En réalité, et dans la majorité des cas, on retrouve sur la même tumeur toutes ou presque toutes les formes « élémentaires » que nous venons de passer en revue ; aussi est-il injuste de parler des « formes » histologiques, alors que le terme de « zones » est beaucoup plus correct (Varangot).

Il est vrai que l'on a publié quelques cas où l'aspect histologique était très « homogène ». Cela n'a d'ailleurs aucune importance quand il s'agit d'aspect folliculaires ou cylindromateux. Par contre, le diagnostic peut devenir très difficile quand c'est là la forme sarcomateuse qui prédomine. D'ici la nécessité pratique de multiplier les prélèvements afin de trouver quelques endroits plus typiques, permettant des conclusions précises.

Somme toute, et en ne considérant que leur aspect morphologique, il apert que les tumeurs de la granulosa (folliculomes ovariens) offrent des images bien différentes, la pureté structurale étant une rare exception. En l'absence de formes de transition, rien ne permet, en effet, de penser que les « formes » folliculoïdes et sacromateuses remontent les unes des autres. Quant aux « formes » cylindromateuses et trabéculaires, elles ne présentent non plus de caractère absolument spécifique.

C'est sur le *terrain endocrinologique*, que les aspects microscopiques si variés de ces tumeurs disparaissent, car en dépit de leur physionomie, elles traduisent un seul syndrome fonctionnel : l'hyperfolliculinisme, qui, en clinique pédiatrique est responsable du syndrome de puberté précoce, et qui, au niveau de l'utérus, se traduit par l'hyperplasie glandulo-cystique de l'endomètre, associée à l'hypertrophie du muscle utérin lui-même.



Pathogénie

Entourée des mêmes incertitudes que toutes les autres tumeurs, la pathogénie des folliculomes ovariens semble osciller entre deux conceptions fondamentalement opposées.

Certains ramènent en effet leur génèse à la persistance de restes embryonnaires non utilisés au cours du développement de l'ovaire ; des autres sont enclins à admettre que c'est la granulosa du follicule adulte qui fournit le substratum matériel de la prolifération tumorale.

a) Théorie embryonnaire :

Elle se base moins sur les considérations purement hypothétiques de Peyron que sur les constatations, difficiles à interpréter, il est vrai, de von Werdt, Walthardt, Kleine. R. Meyer aurait même trouvé dans la médullaire ovarienne des fœtus et d'enfants plus âgés, des amas sphéroïdes granuleux et des cordons contenant des ovules atrophies. Ce seraient ces éléments qui fourniraient la substance de la future tumeur.

Schiller pense que les restes embryonnaires étant rarement rencontrés dans l'ovaire adulte, on doit se demander si la persistance de cellules du tissu matriciel de la granulosa, ne serait — en partie tout au moins — la matière nécessaire pour « l'élaboration » de la tumeur.

Malgré leur apparente solidité, toutes ces théories pathogéniques se trouvent — du fait de ne jamais avoir apporté la preuve irréfutable de l'existence de ces mystérieux restes (Varangot), — réduites à des vues de l'esprit.

b) Théorie de l'origine tumorale à partir des follicules adultes :

Cette vue, soutenue par Robinson (1930), qui prétend avoir surpris sur une coupe la filiation indubitable de la tumeur avec la prolifération d'un follicule, n'a pas trouvé de confirmation, ni non plus d'adeptes.

Ainsi, ce simple et bref exposé de l'essentiel de nos connaissances concernant ce point particulier du problème des

folliculomes, montre de façon nette qu'il s'agit encore de pures hypothèses, sans aucun appui matériel solidement construit.

En face de l'insuccès des investigations histologiques et histogénétiques d'apporter des éclaircissements pathogéniques, les recherches expérimentales de Furth et Butterworth paraissent d'un grand intérêt doctrinal.

Soumettant un grand nombre de souris à une intense irradiation aux rayons X dans le but de leur provoquer des leucémies, ces auteurs eurent la surprise de constater dans environ 18 % l'apparition de tumeurs ovariennes, dont les 3/4 (précisément 73 %) présentèrent des images en tout comparables aux folliculomes. Plus encore, dans un certain nombre de cas, ils notèrent une hyperplasie de la muqueuse endo-utérine et dans 25 % environ, les animaux eurent des adénocarcinomes des glandes mammaires.

Nous n'avons fait que rappeler brièvement ces faits qui ouvriront certainement un champs pour de nouvelles et fécondes découvertes dans le vaste domaine de la carcinogénèse.



Evolution et Pronostic - Traitements

En opposition manifeste avec l'allure structurale des folliculomes, la grande majorité des auteurs affirme leur bénignité, soulignée par la guérison clinique qui suit l'ablation chirurgicale de ces tumeurs.

L'étude statistique montre qu'avant d'être diagnostiquées, ces tumeurs peuvent avoir une évolution très longue, sans entraîner, pendant 5 à 12 ans, que des troubles de moindre gravité.

Quant aux chances de métastase découvertes lors des interventions, elles sont faibles ; Varangot totalisant 252 cas trouvés dans la littérature, l'estime à environ 7 %. Les récides paraissent être beaucoup plus rares encore.

En ce qui concerne tout spécialement le matériel infantile, il résulte du tableau que nous avons dressé au chapitre de l'étiologie, que, sauf quelques observations, où il nous a été impossible d'avoir des indications précises, les enfants se trouvaient en bonne santé 1 à 10 ans après l'intervention opératoire.

Afin de mieux souligner le rôle que semble jouer le facteur « âge », il n'est pas inutile de rappeler ici qu'en ce qui concerne l'apparition des métastases sur 32 cas de folliculomes cités par Varangot, 3 fois il s'agissait d'enfants, 23 fois de femmes adultes et 5 femmes en ménopause.

Ces constatations montrent combien il est malaisé d'affirmer de façon rigoureuse que tout folliculome ovarien chez l'enfant surtout, est nécessairement bénin. Seules des statistiques plus amples que celles dont on dispose actuellement pourront préciser si le pourcentage de malignité de 25 % avancé par Varangot, correspond à la réalité.

En tout cas, et d'un point de vue strictement clinique, il est nécessaire de souligner la transformation parfois étonnamment rapide qu'opère sur le syndrome de précocité sexuelle infantile, l'ablation de ces tumeurs.

Les auteurs soulignent unanimement, la disparition post-opératoire des pertes sanguines, des « pseudo-menstruations » la diminution et ensuite le retour à la normale de l'hypertrophie des glandes mammaires et de la région génitale, alors que seule la régression de la pilosité secondaire (axillo-pubienne) est toujours retardé ou insignifiante même.

Dans notre observation, le temps est encore trop court pour apprécier la régression des stigmates somatiques et sexuels secondaire, mais la cessation des « règles » a été des plus promptes.

Rappelons enfin, et ceci n'échappera pas au praticien également, que du point de vue pronostic, le dosage hormonal répété à certains longs intervalles, permettra de constater ou non l'apparition d'une augmentation quantitative de la folliculinurie, stigmate biologique qui indiquera la récidive ou la métastase. On sait, en effet, que d'après l'intervention opératoire, la folliculinurie tombe pour devenir normale et que chez l'enfant par exemple, elle reste aux environs de 50 u.

Une fois le diagnostic précisé, l'attitude thérapeutique actuelle, ne comporte plus aucune hésitation : il faut recourir à l'intervention opératoire ou à la radiothérapie, ou aux deux successivement.

Chez l'enfant, tout comme chez l'adulte, l'ovariectomie par voie abdominale est la méthode courante.

La radiothérapie profonde comme moyen unique et exclusif de tout traitement de ces tumeurs, n'a pas gagné la confiance de l'opinion médicale. Il semble plus convenable de l'associer au traitement chirurgical auquel elle suivra tant pour « assainir » le terrain que pour prévenir (²) toute possibilité de récidive ou de métastase. Ce procédé mixte, qui a également été le fil conducteur dans notre cas, n'est en somme que l'application dans ce domaine d'une attitude qui a déjà donné de bons résultats et qui, de ce fait, a acquis en carcinologie, un véritable droit de cité.



Conclusions

1) Des tumeurs ovariennes capables de produire des troubles d'allure endocrinienne, les folliculomes ou tumeurs de la granulosa, occupent par leur individualité histo-pathologique et clinique, une place bien déterminée.

2) Fréquentes chez la femme adulte et ménopausée, ces tumeurs sont plutôt exceptionnelles chez l'enfant et chez le nourrisson. Nous avons trouvé dans la littérature 20 cas avec vérification anatomique, auxquels nous ajoutons le 21^e, exceptionnellement rare, car il s'agit d'un nourrisson de 17 mois. C'est le deuxième cas concernant un nourrisson, le premier, dû à R. E. Gross, ayant l'âge de 13 mois.

3) Le tableau clinique des folliculomes ou tumeurs de la granulose chez l'enfant, se manifeste par une précocité somatique et psychique, une véritable puberté précoce. On assiste, en effet, à l'installation insidieuse ou bruyante d'écoulements sanguins, qui par leur rythme, quantité, et qualité, méritent le qualificatif de règles ; en même temps, les seins s'hypertrophient, leur morphologie se rapproche de celle des femmes pubères, les organes génitaux externes augmentent de volume et se couvrent, ainsi que la région axillaire et péri-mamelonnaire, de poils, dont la disposition est typique de la femme sexuellement « formée ». L'utérus augmente lui aussi de volume et son endomètre subit un processus d'hyperplasie plus ou moins avancée. Les contours corporels, la voix et même le comportement psychologique, imitent ceux de la femme.

4) Ce syndrome clinique est souligné radiologiquement, par l'accélération manifeste des processus d'ossification et par la soudure précoce des cartilages diaphyso-épiphysaire, dans certains cas, et biologiquement par l'existence d'une hyperfolliculinurie qui peut atteindre des valeurs fréquemment observées chez la femme enceinte.

5) L'étude histo-pathologique des folliculomes permet de distinguer les formes principales suivantes : la forme follicu-

loïde, la plus fréquente, la forme massive et insulaire, la forme cylindromateuse et trabéculaire et enfin, la forme sacromatoïde. En réalité, dans chacune des tumeurs on peut constater l'existence simultanée de tous les quatre aspects mentionnés. La « pureté » morphologique est exceptionnellement rare, la seule caractéristique qui les rapproche est la manifestation clinique : le syndrome de féminisation et l'hyperfolliculinisme.

6) Le débat concernant la pathogénie des folliculomes est encore ouvert. A la théorie de l'origine embryonnaire, basée sur des faits très discutables et incertains, tend à se substituer celle qui ramène ces tumeurs à une transformation anar-chique partie du follicule normal. Elle s'appuie sur trop peu de faits matériels, mais l'expérimentation moderne ayant réussi à produire de semblables tumeurs chez la souris, tend à lui apporter un sérieux argument de probabilité.

7) Diagnostiquée à temps, la tumeur de la granulosa chez l'enfant, peut guérir complètement si l'intervention est faite convenablement. Après l'intervention, il est de règle d'assister à une régression rapide ou progressive des stigmates de précocité sexuelle (seule la pilosité secondaire est lente à régresser). Certains enfants étaient dans un état de santé parfaite, 10 ans après l'intervention. Les récides et les métastases doivent être considérées comme plutôt exceptionnelles chez l'enfant.

8) La conduite thérapeutique est simple : elle consiste en l'ablation de la tumeur, suivie d'un assaïssissement radiothérapique profond, qui sera porté sur la zone opérée.

Lu et approuvé

Vu et approuvé

Le Président de Thèse :

Le Doyen :

CORNIL

L. CORNIL

Vu et permis d'imprimer :

Aix, le 10 juillet 1940

Le Recteur :

E. GAU

Bibliographie

(Pour les travaux jusqu'en 1937, se reporter à la thèse de J. VARANGOT, 1937, Paris).

- Cl. de ANDRADE et M. DE CARVALHO. — Macrogenitosomia precoz : syndrome de pubertad précoce de origen ovarico primitivo. *El Dia Medico*, 1 Aug. 1938, pp. 769-771.
- P. BLAND et L. GODLSTEIN. — Granulosa cell tumor and Brenner tumors of the ovary. *Surg. Gynecol. and Obst.* 1935, vol. 61, pp. 250-266.
- V. CONILL. — Ein Vorschlag für eine moderne klin. Einteilung der Ovarial und para-ov. Blastome. *Arch. f. Gynaekol.*, t. 161, 1936, pp. 462-464.
- R. CADIZ et C. SAAVEDRA. — Granulosa cell tumor in girl of 6 years old. *Bol. Chil. Obst. y Gynecol.*, July, 1939, pp. 349-384.
- L. CORNIL et M. SCHACHTER. — Sur les tumeurs de la granulosa (folliculome) de l'ovaire chez l'enfant et le nourrisson (sous presse)
- E.H. COUNTISS. — Granulosa cell tumor of the ovary. Report of a case followed by pregnancy. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1938, pp. 680-683.
- D. DELASCIO et DELLIVENNERI. — Ovary tumors in children, with report of a case in girl 5 years old. *Ped. Pratica*, Sao-Paulo, 1939, pp. 101-122.
- M.B. DOCKERTY. — Theca cell tumor of the ovary. *Am. J. Obst. and Gyn.*, mars 1940, pp. 434-443.
- J.R. DREYFUSS. — Ovarial teratomas and endocrine action of ovarian tumors. *Arch. Med. Enf.*, nov. 1936, pp. 721-728.
- R.T. FRANK. — Premature sex devel. in children due to malignant ovary tumors, with spec. ref. to hormonal studies and after-treatm. *Am. J. Dis. Childr.*, 1932, pp. 942-946.
- A. HAMANT, L. CORNIL et M. MOSINGER. — Le folliculome de l'ovaire. *Bull. du Cancer*, t. 18, 1929, pp. 788-807.
- E. HOLLAND et T. Mc HUGH. — Granulosa cell tumor in child 2 1/2 years old. *South Afr. Med. J.*, déc. 1938, p. 888.
- M. GOROG. — Granulosa cell tumor in girl 5 years old. *Gyogyaszat*, 377-380, 1938.

- O. GRAGERT et WIESENER. — Pub. prec. partialis in 4 years old girl with polymorphocellular ovarian sarcoma. *Zbl. Gynaekol.* 752-760, 1937.
- E. KLAFTEN. — Granulosazellgeschw. mit. Pub. precox bei einem vierjaehrigen Kinde. *Arch. f. Gynaekol.*, 1934, 342-352.
- P. MASSON. — Essai sur les tumeurs non tératoïdes de l'ovaire. *Gyn. et Obst.*, 1922, 81-105.
- R. MEYER. — Pathol. of some special ovarian tumors and their relations to sex charact. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, t. 22, 1931, 697-713.
- M. MILHOT et Mlle PAPAIOANNOU. — Un cas de maturité sexuelle précoce chez une enfant de 15 mois. *Bull. Soc. Péd. Paris*, 1934, p. 148.
- W.F. MENGERT. — Prec. puberty due to ovarian cyst in 5 years old girl. *J. Am. Obst. and Gyn.*, mars 1939, p. 485-488.
- E. MANNHEIMER — Prec. puberty due to dextralateral granulosa cell tumor of ovary in 4 years old girl. *Journal Pediatrics*, 1938, pp. 350-356.
- E. NOVAK. — Masculinising tumors of the ovary (arrhenoblastoma, adrenal ovarian tumors). *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1938, pp. 840-858.
- E. NOVAK et L.A. GRAY. — Clin. and pathol. differentiation of certain special ovarian tumors : granulosa cell tumor, arrhenoblastoma, dysgerminoma, Brenner tumor. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1936, 213.
- E. NOVAK et TE LINDE. — The pathol. anat. of the corpus luteum : abcess, cysyts, hematoma and neopiasm. *Bull. John Hopk. Hosp.*, t. 34, 1923, pp. 298-301.
- I.T. NATHANSOHN, S.E. TOWNE and J.C. AUB. — The daily excretion of urinary androgens in normal children. *Endocrinol.*, 1939, p. 335.
- J. PAHL. — Granulosazelltumor im Kindesalter. *Arch. f. Gynaekol.*, t. 147, 1931, 771.
- J. PARKS. — Prec. puberty with granulosa cell tumor of ovary. *Am. J. Obst. and Gyn.*, oct. 1938, p. 674.
- M. SEIN. — Granulosa cell tumor as cause of sexual precocity. *Guy's Hosp. Rep.*, 1939, pp. 289-307.
- W. SCHILLER. — Pathol. u. Klinik der Granulosazelltumoren. Vienne, Maudrich, 1934.
- W. SCHILLER. — Concepts of a new classification of ovarian tumors. *Surg. Gyn. and Obst.*, avril 1940, pp. 773-781, vol. 70.

- H. SIEGMUND. — Prec. puberty as result of ovarian growth resembling chorion-epithelioma. *Arch. f. Gynaekol.*, vol. 149, 1932, pp. 498-514.
- R. SCHROEDER. — Granulosazelltumoren des Ovars mit glandulaer-cystischer Hyperplasie des Endometriums u. beginnender Karzinom auf diesem Boden. *Zbl. f. Gynaekol.*, t. 46, 1922, pp. 195-196.
- J.M. TAYLOR, WOLFERMANN et KROCK. — Arrhenoblastoma of the ovary. *Surg. Gynecol. and Obst.*, 1933, p. 1040.
- J. TESAÜRO. — Contr. à l'étude des folliculomes de l'ovaire. *Bull. du Cancer*, t. 17, 1928, 471.
- H.F. TRAUT et A.A. MARCHETTI. — A consideration of so called « granulosa » and « theca » cell tumors. *Surg. Gynecol. and Obst.*, mars 1940, p. 132-141.
- J. VARANGOT. — Les tumeurs de la granulosa. Thèse Paris, 1937 ; Granulosa cell tumors, thecal reaction of the stroma. *Bull. du Cancer*, 440-446, 1938.
- E. VAYSSIÈRE, M. MOSINGER, CÉRATI et DONNET. — Sur un cas de tumeur ovarienne à structure endocrinienne mixte : folliculo-lutéinome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 1936, pp. 321-326.



SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'ins'truction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



